

Maladies génétiques

Un traitement médicamenteux des maladies lysosomales est-il possible ?

Les déficits enzymatiques congénitaux peuvent, en théorie, être traités de différentes manières: non utilisation de la voie métabolique perturbée, comme dans le cas de la phénylcétonurie; utilisation d'un inhibiteur en amont de cette voie métabolique afin d'éviter que ne s'accumule un dérivé toxique, comme dans le cas de la tyrosinémie de type 1 (*m/s* n° 10, vol. 8, p. 1111); greffe d'organe, par exemple de rein dans la maladie de Fabry ou de moelle dans l'adrénoleucodystrophie [1]; apport de l'enzyme manquante, par exemple de la glucocérébrosidase dans la maladie de Gaucher [2] ou de l'adénosine désaminase dans les déficits immunitaires liés à la carence en cette enzyme; tentative de stimulation de l'expression d'une isoforme enzymatique normalement inactive dans les tissus affectés par le déficit; et, enfin, thérapie génique. L'efficacité de l'apport exogène de l'enzyme déficiente est limitée par plusieurs facteurs: il faut que celle-ci soit internalisée par les cellules affectées et, lorsque le déficit entraîne des lésions neurologiques, que l'enzyme administrée puisse passer la barrière hémato-encéphalique. Les maladies lysosomales sont toutes caractérisées par le déficit d'enzymes impliquées dans le catabolisme de substances accumulées dans les lysosomes, par exemple des glycosphingolipides dans les sphingolipidoses. L'une des premières étapes de la synthèse de ces composés est la formation de glucosyl-céramide (GlcCer) catalysée par une glucosyl-transférase. Parmi ces maladies, l'une des mieux connues et des plus fréquentes est la maladie de Tay-Sachs, secondaire à un déficit en hexosaminidase A dû à des mutations du gène codant pour la sous unité α de la β -hexosaminidase [2, 3]. La carence enzymatique entraîne une

absence d'hydrolyse du ganglioside GM₂ en GM₃. Une équipe de chercheurs britanniques avait synthétisé, il y a quelques années, un composé dont l'action anti-virale avait déjà été testée chez l'homme. Cette substance, dénommée N-butyl-désoxyojirimycine est un inhibiteur de la glucosyl-transférase et est capable de réduire de 70%, à des doses bien supportées chez l'homme, la synthèse des glycosphingolipides. Du fait de ces propriétés, Platt *et al* ont testé l'efficacité de ce produit chez des souris déficientes en hexosaminidase A, obtenues par recombinaison homologue inactivant les deux allèles du gène codant pour la sous-unité α de cette enzyme [4]. Chez ces souris, l'accumulation de GM₂ est très modérée, et contrairement aux phénotypes très sévères des malades atteints de Tay-Sachs, ne conduit à aucun signe neurologique détectable. Pour atteindre une même concentration plasmatique, la dose de l'inhibiteur dut être, par kilo de poids, considérablement plus élevée chez la souris que chez l'homme. Les bases de cette différence de pharmacocinétique du produit chez l'homme et la souris ne sont pas encore connues. Quoi qu'il en soit, à la dose de 4,8 g/kg, l'inhibiteur put réduire très considérablement l'accumulation du GM₂ dans les neurones qui sont normalement les plus atteints chez les souris déficientes. Parallèlement, en microscopie électronique, l'accumulation de corps membraneux cytoplasmiques, témoignant de la présence de lysosomes distendus par un excès de GM₂, était très atténuée par le traitement. Ces résultats démontrent donc une certaine efficacité de l'inhibiteur sur les lésions neurologiques. Cependant, le blocage de la synthèse des glycosphingolipides n'étant que partiel, cette thérapeutique ne

s'adresse qu'à des situations où le déficit enzymatique n'est pas complet. Dans le cas des souris Tay-Sachs, une voie de dérivation utilisant une sialidase compense en partie le déficit en hexosaminidase A, ce qui explique d'ailleurs la modicité du phénotype. Cela signifie que cette méthode thérapeutique, si ces résultats se confirmaient chez l'homme, serait surtout intéressante pour les formes juvéniles de l'affection, et non pas pour les formes infantiles typiques, dans lesquelles le déficit enzymatique est complet et les premiers signes cliniques très précoces. Ce même inhibiteur pourrait d'ailleurs être efficace dans beaucoup d'autres maladies que la maladie de Tay-Sachs puisque la glucosyl-transférase bloquée est l'une des premières étapes de la biosynthèse de plusieurs types de glycosphingolipides qui s'accumulent dans des maladies lysosomales différentes. C'est ainsi que l'inhibition de cette enzyme pourrait limiter l'accumulation lysosomale de produits pathologiques dans la maladie de Gaucher, de Fabry, de Sandhoff, la gangliosidose à GM₁ et la fucosidose.

Il va de soi que si cette approche s'avérait efficace, elle serait plus simple que la thérapie génique dont Livia Poenaru a récemment présenté les perspectives dans les maladies lysosomales [2].

A.K.

1. Aubourg P. Adrénoleucodystrophie: progrès récents et perspectives thérapeutiques. *Med Sci* 1989; 5: 225-33.
2. Poenaru L. Thérapie génique des maladies lysosomales. *Med Sci* 1996; 12: 35-46.
3. Dreyfus JC, Akli S, Poenaru L. Maladies de Tay-Sachs et de Sandhoff. Les déficits en β -hexosaminidases, modèles des maladies des lysosomes. *Med Sci* 1992; 8: 797-803.
4. Platt FM, Neises GR, Reinkensmeier G, Townsend MJ, Perry VH, Proia RL, Winchester B, Dwek RA, Butters TD. Prevention of lysosomal storage disease in Tay-Sachs mice treated with N-Butyl-deoxyojirimycin. *Science* 1997; 276: 428-31.